

感染与髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病的相关性研究进展

马晓宇 郭守刚

山东大学附属省立医院神经内科, 济南 250021

通信作者: 郭守刚, Email: 16966608@qq.com

【摘要】 感染与自身免疫之间的关系早已被观察到。感染后髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病(MOGAD)的病例报道逐渐增多,但感染与MOG抗体产生的直接联系、感染类型、作用机制、预防治疗的意义等方面仍需进一步深入研究。MOGAD也需与感染性病因导致(继发)炎性脱髓鞘相鉴别。我们在此主要列出感染和MOGAD的相关研究,讨论可能的致病机制,感染与MOGAD的关系仍有待基础研究验证。

【关键词】 感染; MOG-IgG 相关疾病

基金项目: 国家自然科学基金(81671183)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.05.017

髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)位于中枢神经系统髓鞘和少突胶质细胞的最外层,据报道,以往在多发性硬化(multiple sclerosis, MS)和视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)、急性播散性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)、孤立性视神经炎或横断性脊髓炎患者中发现存在MOG抗体。虽然临床和影像学等表现大量重叠,MOG抗体阳性的患者仍表现出独立的特点,近年来逐渐认为他们为一个独立的疾病实体,称为MOG-IgG相关疾病(MOG-IgG associated diseases, MOGAD),可有视神经炎(常为双眼)、脊髓炎、脑干脑炎及ADEM样表现等^[1]。在临床实践中,MOG抗体阳性前驱感染的病例报道逐渐增多,现就近期关于感染与MOGAD的关系综述,旨在通过探讨感染与该病的可能的关系及潜在机制可促进对该病发生发展的认识及预防治疗的选择。

一、感染在自身免疫性疾病中的作用

在动物模型中,感染可引起自身免疫性疾病的复发或恶化。这与临床报告显示的常见感染增加自身免疫性疾病如MS患者复发的风险或严重性是一致的。临床和流行病学研究表明,上呼吸道感染与自身免疫性疾病MS的临床加重有关。46%的成人ADEM患者存在前驱感染,通常是非特异性上呼吸道感染,在成人ADEM患者中,前驱的全身性病毒感染很少报道。感染因子可能促进自身免疫性疾病的发展,最显著的途径是分子模拟、旁观者激活和(或)表位扩散^[2]。比如直接的中枢神经系统感染可导致中枢神经系统抗原渗漏进入外周循环,脑源性T细胞可以在感染后通过分子模拟在外周被激活,导致中枢神经系统炎症,并随后对MOG产生免疫反应。由感染产生的炎症环境允许自身抗

体进入原本封闭的中枢神经系统,并吸引其他可能导致免疫病理的免疫介质。在潜在自身免疫性疾病存在的情况下,感染可能导致更严重的免疫病理^[3]。

二、感染在MOG-IgG相关疾病中的角色

MOG自身抗体产生的原因尚不清楚,但报道与MOG抗体相关的脱髓鞘患者感染前驱症状的发生率增加,以上现象促使研究者考虑到感染在MOG抗体阳性疾病中触发免疫中起作用。既往报道前驱感染占MOG抗体相关视神经炎患者的37.5%~67%^[4,5]。在一项多中心研究中,50例MOG-IgG阳性的患者中有11例在发病前出现非特异性感染,除1例耶尔森杆菌血清学阳性外,未发现特异性感染因子^[6]。

流感病毒感染可引发多种自身免疫性疾病,包括神经系统疾病(如吉兰-巴雷综合征和ADEM)。不仅是流感病毒感染,流感疫苗接种也是中枢神经系统脱髓鞘疾病的一个可能原因。一般情况下,接种后脱髓鞘疾病的症状出现在接种后平均14.2 d^[7]。2014年报告了一例全身乏力,高烧38.9℃的患者,第二天鼻咽拭子示甲型流感感染,经抗病毒治疗后,症状改善,但于第9天后逐渐出现运动及感觉异常、尿潴留、全身疼痛,并有脑膜受累的体征,细胞法(cell-based assay, CBA)显示他有极高的抗MOG抗体滴度,抗AQP4抗体阴性。脊髓MRI示自C2到脊髓圆锥的长节段病灶,是首例病毒感染可能触发MOG抗体的报道^[8]。同源抗原和旁观者抗原的共捕获可以激活自身反应性B细胞。MOG特异性B细胞可以从流感病毒特异性T细胞获得帮助,产生抗MOG抗体^[9]。这种机制提供了感染和自身免疫之间的联系。

2017年国际上第2次报道了除流感病毒以外的其他病

毒感染,原发性EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)[EBV病毒衣壳抗原(VCA)IgM:1:40阳性;EBV VCA IgG:1:160阳性,EBV核抗原IgG,阴性]后双下肢感觉异常和尿潴留,MOG抗体阳性的ADEM病例的报告^[10]。在20%的原发性EBV感染的传染性单核细胞增多症患者检测到抗MOG抗体,但无神经症状^[11]。这些发现提示EBV感染可能潜在地触发抗MOG抗体的产生。最近的报道提出了EBV和髓鞘蛋白以及EBV核抗原和MOG之间存在交叉反应活性^[12-13]。因为长节段性横贯性脊髓炎(LETM)和ADEM仍是EBV感染非常罕见的并发症,抗MOG抗体的产生可能是其他未知因素对EBV感染的协同作用的结果。

其他病毒感染,如单纯疱疹病毒(HSV)(血清IgM抗体检测阳性)、寨卡病毒(ZIKV)(血清IgM抗体、核酸监测阳性)、水痘带状疱疹病毒(VZV)(脑脊液IgM抗体阳性)、巨细胞病毒(CMV)(血清IgM抗体阳性,全血CMV PCR 300 copies/ml)感染可能与MOG抗体相关的视神经炎或急性横贯性脊髓炎等的发生发展有关^[14-17],但均为个案报道。MOG抗体产生后不同的临床症状是否与感染及其类型相关仍不明确。抗MOG抗体也可由于自然病程和(或)治疗效果出现一过性阳性。

除病毒感染外,也有研究发现其他感染因素,如衣原体感染可能导致MOG抗体的产生,或通过接种疫苗的协同作用导致脱髓鞘疾病临床症状的出现^[18]。因为一个关键的MOG序列和来自衣原体蛋白之间存在分子模拟,另一种解释是感染可能触发炎症反应。

三、最新发现:肠道菌群与MOG的发病机制

近年来,肠道微生物群与人类自身免疫性疾病的发病机制的关系成为研究热点,如风湿性关节炎和1型糖尿病。近期研究表明,某些肠道微生物群的存在可能促进或阻止MS的发展。肠道微生物群在调节肠道-脑轴、影响疾病发展和维持人体健康方面发挥着至关重要的作用,这一理论正在得到支持,比如其在调节血脑屏障通透性、限制星形胶质细胞致病性、激活小胶质细胞和表达髓磷脂基因等方面发挥着重要作用^[19-20]。在表达MOG特异性T细胞和B细胞受体并发展自发性复发缓解EAE的转基因小鼠模型中,肠道细菌触发MOG特异性CD4+T细胞介导的中枢神经系统炎症性疾病,进而导致在引流入中枢神经系统(CNS)的周围淋巴结内的MOG特异性B细胞募集和活化,进而产生MOG抗体^[21]。了解肠道微生物群与MOGAD病理生理学的关系需要更多的研究,特别是关于肠道微生物群在MOGAD发病和发展中的作用机制,目前还知之甚少。随着越来越多的研究证实肠道菌群与神经免疫炎症性疾病之间的关系,涉及肠道菌群改变的治疗,包括饮食调整、粪便微生物移植以及益生元和益生菌的应用等,将更有吸引力。然而可能不会很快地广泛应用这种疗法,因为表明它们对人类有潜在的有益作用的证据仍非常有限。

四、卫生假说:早期感染或可减少MOG抗体的产生

细菌和病毒感染可以触发和加重自身免疫性疾病,矛

盾的是,一些微生物似乎可以预防MS。一项研究利用MOG诱导的大鼠EAE模型发现慢性金黄色葡萄球菌感染可预防EAE的发生,并降低视神经组织病理学改变的严重程度,细菌释放的一些因子似乎对中枢神经系统的自身免疫性炎症有有益的影响^[22]。“卫生假说”最早起源于1989年,Strachan发现儿童花粉症的患病率与家庭大小、家中老年长同胞的人数呈负相关。“卫生假说”认为,早期接触微生物可以降低以后发生自身免疫和特应性疾病的风险。因此减少微生物的接触可能会影响免疫系统的正常发育或耐受状态。随后许多研究发现,卫生假说与多发性硬化症、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病有关。一些病原菌(如结核分支杆菌、金黄色葡萄球菌等)能在特定时期抑制自身免疫性疾病。生命早期接受感染是否有助于阻止抗MOG抗体的产生,是否有病原体释放的因子能对MOGAD炎症有有益的影响,尚需进一步研究。

五、方兴未艾:感染与MOG的关系尚需深入研究

虽然大量报道可能提示感染与MOGAD有关,但事实上,大多数已发表的报告是病例报告,而不是正式的临床或流行病学研究。这种感染后的事件是由分子模拟、旁观者激活、血脑屏障破坏还是预先存在的MOG抗体引起的,还有待进一步研究。未来需要更多的病例来充分了解感染后MOG抗体产生的发病机制及其在患者中的进展。然而,针对MOG抗体的存在不仅在患者中检测到,在健康的受试者中尽管频率较低也能检测到,因此感染也可能是一种额外的触发因素来促进疾病的发展。自身免疫性沃土模型认为,自身反应性T细胞最初是由某些感染通过分子模拟或旁观者机制产生的,但可能在很长一段时间内保持非致病性,而不相关的病毒或细菌可能是触发实际自身免疫性病理的原因^[23]。这可能解释了为什么将一个单一的有机体与特定的自身免疫性疾病联系起来如此困难。

另一方面,感染性诱因的MOGAD与感染性病因导致(继发)炎性脱髓鞘也有一定的临床鉴别诊断意义,这在《MOG脑脊髓炎诊断和抗体检测专家共识》的红旗征中也有提及,需要鉴别神经结核、神经梅毒、中枢神经系统感染等。MOGAD患者脑脊液常规检查指标可正常,但高达50%的患者脑脊液中白细胞计数 $>50/\mu\text{l}$ 。脑脊液蛋白质水平也可升高,这可以模仿中枢神经系统感染^[1]。

六、结语与展望

长期以来,有关感染与免疫性疾病发生的讨论从未终止^[24-25],目前尚不清楚引起MOGAD发生、复燃的因素,但普遍认为有抗体的患者复发的风险更高。临床医生应考虑对因流感病毒、EBV、HSV等病毒或其他病原体感染而出现感染后神经症状的患者进行MOG抗体检测。在没有复发的抗体阳性患者中,长期随访仍然很重要。由于缺乏疾病活动的替代标记物,对MOGAD患者感染的作用的研究变得复杂。对该病模型的研究,以及临床特点、实验室检查、影像学特点的进一步明确可有助于研究感染与MOG抗体的产生以及MOGAD的关系。治疗上,由于自身免疫性炎症和病

毒感染有时难以区分,因此可能需要同时使用糖皮质激素和抗病毒药物。在复发不可避免的情况下,免疫抑制治疗是一种选择。将基础研究与流行病学研究的结果结合起来,探索感染与 MOG 抗体产生之间的关系对于识别 MOGAD 的发生、指导预防和治疗策略的制定具有积极意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Jarius S, Paul F, Aktas O, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 134. DOI: 10.1186/s12974-018-1144-2.
- [2] Vanheusden M, Broux B, SPM W, et al. Cytomegalovirus infection exacerbates autoimmune mediated neuroinflammation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):663. DOI: 10.1038/s41598-017-00645-3.
- [3] Burrer R, Buchmeier MJ, Wolfe T, et al. Exacerbated pathology of viral encephalitis in mice with central nervous system-specific autoantibodies[J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(2): 557-566. DOI: 10.2353/ajpath.2007.060893.
- [4] Nakajima H, Motomura M, Tanaka K, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in idiopathic optic neuritis[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(4): e007766. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007766.
- [5] Ramanathan S, Reddel SW, Henderson A, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in bilateral and recurrent optic neuritis[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2014, 1(4):e40. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000040.
- [6] Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 280. DOI: 10.1186/s12974-016-0718-0.
- [7] Karussis D, Petrou P. The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(3):215-224. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.10.003.
- [8] Amano H, Miyamoto N, Shimura H, et al. Influenza-associated MOG antibody-positive longitudinally extensive transverse myelitis: a case report[J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 224. DOI: 10.1186/s12883-014-0224-x.
- [9] Sanderson NS, Zimmermann M, Eilinger L, et al. Cocapture of cognate and bystander antigens can activate autoreactive B cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(4): 734-739. DOI: 10.1073/pnas.1614472114.
- [10] Nakamura Y, Nakajima H, Tani H, et al. Anti-MOG antibody-positive ADEM following infectious mononucleosis due to a primary EBV infection: a case report[J]. *BMC Neurol*, 2017, 17(1):76. DOI: 10.1186/s12883-017-0858-6.
- [11] Kakalacheva K, Regenass S, Wiesmayr S, et al. Infectious mononucleosis triggers generation of igg auto-antibodies against native myelin oligodendrocyte glycoprotein[J]. *Viruses*, 2016, 8(2)DOI: 10.3390/v8020051.
- [12] Lang HL, Jacobsen H, Ikemizu S, et al. A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis [J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(10):940-943. DOI: 10.1038/ni835.
- [13] Wang H, Munger KL, Reindl M, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies and multiple sclerosis in healthy young adults[J]. *Neurology*, 2008, 71(15): 1142-1146. DOI: 10.1212/01.wnl.0000316195.52001.e1.
- [14] Nakamura M, Iwasaki Y, Takahashi T, et al. A case of MOG antibody-positive bilateral optic neuritis and meningoganglionitis following a genital herpes simplex virus infection[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2017, 17: 148-150. DOI: 10.1016/j.msard.2017.07.023.
- [15] Neri VC, Xavier MF, Barros PO, et al. Case report: acute transverse myelitis after zika virus infection[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2018, 99(6): 1419-1421. DOI: 10.4269/ajtmh.17-0938.
- [16] Wang X, Zhang X, Yu Z, et al. Long-term outcomes of varicella zoster virus infection-related myelitis in 10 immunocompetent patients[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 321: 36-40. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2018.05.005.
- [17] Rusescu BV, Diederich NJ, Tsobo C, et al. MOG antibody-associated optic neuritis in the setting of acute CMV infection[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 382:44-46. DOI: 10.1016/j.jns.2017.09.011.
- [18] Azumagawa K, Nomura S, Shigeri Y, et al. Post-vaccination MDEM associated with MOG antibody in a subclinical Chlamydia infected boy[J]. *Brain Dev*, 2016, 38(7): 690-693. DOI: 10.1016/j.braindev.2016.02.004.
- [19] Hoban AE, Stilling RM, Ryan FJ, et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota[J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6:e774. DOI: 10.1038/tp.2016.42.
- [20] Rothhammer V, Mascalfroni ID, Bunse L, et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor[J]. *Nat Med*, 2016, 22(6): 586-597. DOI: 10.1038/nm.4106.
- [21] Berer K, Mues M, Koutouros M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination[J]. *Nature*, 2011, 479(7374): 538-541. DOI: 10.1038/nature10554.
- [22] Kumar P, Kretzschmar B, Herold S, et al. Beneficial effect of chronic *Staphylococcus aureus* infection in a model of multiple sclerosis is mediated through the secretion of extracellular adherence protein[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12:22. DOI: 10.1186/s12974-015-0241-8.
- [23] von HMG, Fujinami RS, Whitton JL. Microorganisms and autoimmunity: making the barren field fertile? [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2003, 1(2):151-157. DOI: 10.1038/nrmicro754.
- [24] 丰岩清, 国宁, 周畅, 等. 中枢神经系统不典型的结核感染与视神经脊髓炎 13 例临床分析[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(5):310-313. DOI: 10.3321/j.issn:0376-2491.2008.05.006.
- [25] 姚远, 彭斌, 王晓慧, 等. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎前驱期与前驱事件[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(19):1469-1473. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.19.009.

(收稿日期:2019-07-03)

(本文编辑:朱瑶)